

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10045783 A

(43) Date of publication of application: 17.02.98

(51) Int. Cl.

C07F 9/655

// C07D311/72

(21) Application number: 08198831

(22) Date of filing: 29.07.96

(71) Applicant: SHOWA DENKO KK

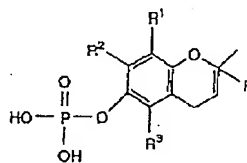
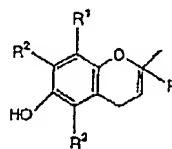
(72) Inventor: MANO KEISUKE
MISU NAOAKI(54) PRODUCTION OF HYDROXYCHROMANIC ACID
DERIVATIVE PHOSPHORIC ESTER

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To efficiently obtain the subject compound which is useful as a raw material for cosmetics and a feed additive without liberating a corrosive compound by reaction of a specific hydroxychroman derivative with phosphorus pentoxide in a nonaqueous solvent followed by hydrolysis of the product.

SOLUTION: One mole of a hydroxychroman derivative of formula I (R^1 - R^3 are each methyl, H; R is $C_{16}H_{33}$ or $C_{16}H_{27}$) typically α -tocopherol, is allowed to react with 0.5-5 moles of phosphorus pentoxide in a nonaqueous solvent, for example, toluene at 20-110°C, concentrating the reaction mixture with an evaporator, dissolving the brown oily residue in 2-propanol, combining the solution with a NaOH solution in methanol to effect the hydrolysis at room temperature to efficiently prepare the objective hydroxychroman derivative phosphoric ester (salt) without liberation of corrosive compound and occurrence of contaminants which need labor and costs for their removal.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO



(19)日本特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-45783

(43)公開日 平成10年(1998)2月17日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 9/655			C 0 7 F 9/655	
// C 0 7 D 311/72	1 0 1		C 0 7 D 311/72	1 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平8-196831	(71)出願人	00002004 昭和電工株式会社 東京都港区芝大門1丁目13番9号
(22)出願日	平成8年(1996)7月29日	(72)発明者	岡野 尊賢 神奈川県川崎市川崎区扇町5-1 昭和電 工株式会社化学品研究所内
		(72)発明者	三須 直明 神奈川県川崎市川崎区扇町5-1 昭和電 工株式会社化学品研究所内
		(74)代理人	弁理士 大家 邦久 (外1名)

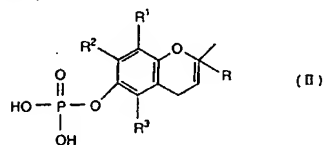
(54)【発明の名称】 ヒドロキシクロマン誘導体リン酸エステルの製造方法

(57)【要約】

【解決課題】 腐食性化合物を発生せず、また、除去に手間や経費を要する不純物を発生させない、トコフェロール類化合物のリン酸エステルおよび/またはその塩の効率的な製造方法の提供。

【解決手段】 トコフェロール類化合物と五酸化リンを非水溶媒中で反応させた後加水分解し、所望によりさらにアルカリで処理することによる、次式(II)

(化1)

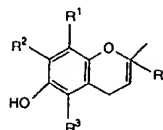


(式中、R¹、R²及びR³は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、RはC₁₁H₁₇またはC₁₄H₁₉を表わす。)で示されるトコフェロール類化合物のリン酸エステルまたはその塩の製造方法。

【特許請求の範囲】

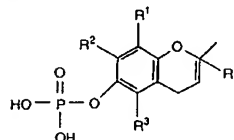
【請求項1】 次式(Ⅰ)

(化1)



(式中R¹、R²及びR³は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、RはC₁₀H₇またはC₁₀H₆を表わす。)で示されるヒドロキシクロマン誘導体と五酸化リンとを非水溶媒中で反応させた後、加水分解することと特徴とする、次式(Ⅱ)

(化2)



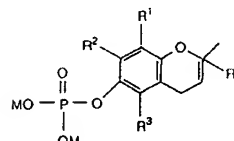
(式中の記号は上記と同じ意味を表わす。)で示されるヒドロキシクロマン誘導体リン酸エステルの製造方法。

【請求項2】 ヒドロキシクロマン誘導体1モルに対して0.5～5モルの五酸化リンを用いる請求項1に記載のリン酸エステル製造方法。

【請求項3】 五酸化リンとヒドロキシクロマン誘導体との反応を20～110℃で行なう請求項1または2に記載のリン酸エステル製造方法。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載の方法によりヒドロキシクロマン誘導体をリン酸エステルに転化した後、さらに塩基と反応させて次式(Ⅲ)

(化3)



(式中、2個のMはともに1価の陽イオンを表わすか、Mの一方が1価の陽イオンを他方が水素原子を表わす。または、Mは(1/2)M²⁺(M²⁺は2価の陽イオン)を表わす。)で示される薬理的に許容されるリン酸塩を製造する方法。

【請求項5】 塩基がアルカリ金属水酸化物である請求項4に記載のリン酸塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(2)

特開平10-45783

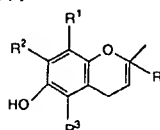
2

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒドロキシクロマン誘導体のリン酸エステル誘導体および/またはその薬理的に許容される塩の製造方法、特に、化低品原料、飼料添加剤等として有用な、トコフェロールもしくはトコトリエノールのリン酸エステルおよび/またはその薬理的に許容される塩の製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】トコフェロールおよびトコトリエノール

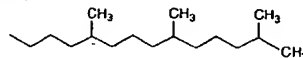
(化4)



(1)

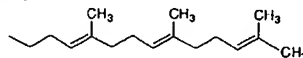
(式中、R¹、R²及びR³は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、Rは、(i)トコフェロールでは

【化5】



(ii)トコトリエノールでは、

【化6】



を表わす。)は、ビタミンE活性を有する代表的な化合物である。

【0003】これらの化合物(以下、トコフェロール類化合物という。)は、クロマン核上の水酸基が酸化されやすいため、そのままでは活性が低下しやすいという問題がある。また、トコフェロール類化合物は脂溶性であるが、リン酸化することにより水に溶解することができ、そこで、水酸基をリン酸エステル化する方法が採られている。

【0004】一般に、有機ヒドロキシ化合物のリン酸エステル製造方法としてはオキシ塩化リンを用いる方法が知られている(例えば、特開昭50-64226号)。トコフェロール類化合物についても、オキシ塩化リンとトコフェロール類化合物とを反応させ、次いでアルカリまたは酸性条件下加水分解し、さらに必要に応じてアルカリ金属水酸化物で中和することにより、リン酸エステルおよび/またはそのアルカリ金属塩が製造されている。しかし、この反応では化学量論量の塩化水素が不可逆的に生成する。また、そのトラップ剤としてピリジンあるいはトリエチルアミン等の三級アミンを共存させることから必要であった。そのため、(1)塩化水素による製造装置の腐食が生じる、(2)反応生成物から未反応トラップ剤を除去しなければならず製造工程が煩雑になる、(3)トラ

3
 ップ剤と増化水素との反応で化学量論量生成する増量の処理に手間とコストがかかる、という欠点を有している。

【0005】高級アルコール類のリン酸エステル化については、他のリン酸化剤、例えば五酸化リンと水あるいは（ポリ）リン酸との組み合わせを用いる方法も知られている（例えば、特公昭41-14416号、特公昭42-6730号、特開昭62-33190号、特開平7-316170号、特開平8-92263号等）。しかし、これらの方法ではジエステル（ジアシルホスフェート）が相当程度副生する上、脂溶性の高い原料を用いる場合には反応工程が複雑になるという問題があった。以上ことから、トコフェロール類化合物について、腐食性物質あるいは除去に手間を要する不純物の発生を伴わず、かつ効率的なリン酸エステル製造方法が切望されていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は、トコフェロール類化合物のリン酸エステル化において、腐食性化合物を発生させることなく、また、除去に手間や経費を要する不純物を発生させずに、トコフェロールリン酸エステルおよび/またはそのアルカリ金属塩を効率的に製造する方法を提供することにある。

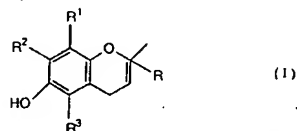
【0007】

【課題解決の手段】発明者等は上記課題を解決するべく鋭意研究を行った結果、トコフェロール類化合物は非水溶液中、五酸化リンのみと容易に反応し、その後の加水分解、必要に応じてさらにアルカリ金属水酸化物等による中和反応により、高純度のリン酸エステルおよび/またはそのアルカリ金属塩等を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は以下のトコフェロール類化合物のリン酸エステルとその薬理的に許容できる塩の製造方法を提供するものである。

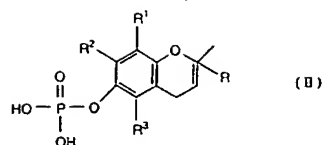
(1) 次式(1)

【化7】



（式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、 R は $C_{12}H_{25}$ または $C_{18}H_{37}$ を表わす。）で示されるヒドロキシシクロマン誘導体と五酸化リンとを非水溶液中で反応させた後、加水分解することと特徴とする。次式(11)

【化8】



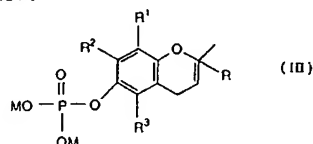
（式中、符号は上記と同じ意味を表わす。）示されるヒドロキシシクロマン誘導体リン酸エステルの製造方法。

【0009】(2) ヒドロキシシクロマン誘導体1モルに対して0.5～5モルの五酸化リンを用いる前記1に記載のリン酸エステル製造方法。

(3) 五酸化リンとヒドロキシシクロマン誘導体との反応を20～110℃で行なう前記1または2に記載のリン酸エステル製造方法。

(4) 前記1～3のいずれかに記載の方法によりヒドロキシシクロマン誘導体をリン酸エステルに転化した後、さらに塩基と反応させて次式(III)：

【化9】

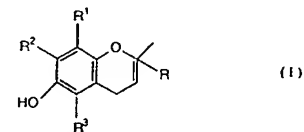


（式中、2個のMはともに1価の陽イオンを表わすか、Mの一方が1価の陽イオンを他方が水素原子を表わす、または、Mは $(1/2)M^{2+}$ （ M^{2+} は2価の陽イオン）を表わす。）で示される薬理的に許容されるリン酸塩を製造する方法。

(5) 塩基がアルカリ金属水酸化物である前記4に記載のリン酸塩の製造方法。

【0010】以下、本発明についてさらに詳しく説明する。本発明で原料に使用されるトコフェロール類化合物は次式(1)

【化10】



（式中の記号は前述の通り。）で示される化合物であり、上述の通り、トコフェロールおよびトコトリエノールを含む。トコフェロールは、 α -トコフェロール（ $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$ ）、 β -トコフェロール（ $R^1 = R^2 = CH_3$ 、かつ $R^3 = H$ ）、 γ -トコフェロール（ $R^1 = R^2 = CH_3$ 、 $R^3 = H$ ）等のいずれでもよい。トコトリエノールも α -トコトリエノール、 β -ト

コトリエノール、γ-トコトリエノール等のいずれでもよい。これらの中では、実用上α-トコフェロールが好ましい。なお、トコフェロール類化合物は合成品のほか、天然品（光学活性品）も知られているが、本発明においてはd体、l体、d l体のいずれを用いてもよい。

【0011】式(1)で示されるトコフェロール類化合物を非水溶媒中、五酸化リン(P₂O₅)と反応させ、次いで加水分解することにより、そのリン酸エステルを製造できる。五酸化リンは、トコフェロール類化合物1モルに対して好ましくは0.5～5モル用いる。0.5モル未満では当量に満たない。5モルを超えて用いても反応収率に変化はない。1～3モルの使用が、より好ましい。反応は非水溶媒中で行なう。非水溶媒は水酸基やアミノ基等の活性水素基を有しない非反応性の有機溶媒であれば特に限定されない。例えば、n-ヘキサンのようなアルカン類、ベンゼン、トルエン等の芳香族類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロアルカン類等の非反応性溶媒を用いることができる。反応は20～110℃の範囲の温度で行われる。20℃以下では反応の進行が極めて遅い。110℃を超えると着色、分解等が起こることがある。反応時間は3～8時間、好ましくは2～6時間である。

【0012】以上の操作を行った後に、加水分解を行なう。加える水の量は反応溶液と等容程度でよい。反応温度は20℃～反応液の加熱還流温度、好ましくは50～110℃の範囲であり、反応時間は30～10時間、好ましくは1～6時間である。

【0013】このようにして得られた式(11)で示されるトコフェロールリン酸エステルは、毒性が低く、そのまま化粧品原料、飼料添加剤等に使用できるが、所望により有機溶媒または水-有機溶媒の混合溶媒中で、塩基を混合することにより薬理的に許容される塩に変換することができる。塩を構成する陽イオンの種類は特に限定されないが、例えば、ナトリウム、カリウム等の金属塩が挙げられる。塩を形成する場合、式(11)で示されるトコフェロールリン酸エステルを有機溶媒、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール等のアルコールに溶解しておき、溶媒量はトコフェロールリン酸エステル重量の4分の1から5倍量が望ましい。調整した溶液中にトコフェロールリン酸エステル1モルに対し、例えば0.5～2モルの水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物を水または有機溶媒、好ましくは、メタノール、エタノール等のアルコール溶解させたものを滴下することで塩に変換できる。滴下する水酸化物の濃度はトコフェロール類化合物の分解を防ぐためには希薄なほど好ましいが、反応の進行を考慮して、通常は1～5規

定とする。滴下時の温度は0～50℃、好ましくは10～30℃である。

【0014】

【実施例】以下に実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例1

五酸化リン11.2g(0.079モル)を、トルエン100mlを予め加えておいたフラスコに投入し、そこへ400mlのトルエンにα-トコフェロール34g(0.079モル)を溶解させた溶液を加えた。加え終わった後に、加熱還流下4時間反応させた。反応後、400mlの水を加え4時間加熱還流し、加水分解を行なった。有機層と水層を分離後、有機層を400mlの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥後、エバポレーターにて濃縮乾燥させ、褐色のオイル35gを得た。

【0015】実施例1で得られたオイル全量を2-プロパノール120mlに完全に溶解させた。そこへ、NaOH 3.5gを30mlのメタノールに溶解させた溶液を加えた。室温で1時間攪拌を続けて反応させた後、生じた沈澱物を濾取し、750mlのメタノールに溶解させ、しかる後200mlまで減圧濃縮した。この濃縮液にアセトンを滴下し、白色沈澱を析出させ、アセトンで洗浄後減圧乾燥させることにより白色粉末29.4gを得た。

融点：160～170℃(分解)；

IR：1250、1171、1112cm⁻¹。

【0016】このようにして合成したトコフェロールリン酸エステル・ナトリウム塩の赤外線吸収スペクトルの吸収パターンおよび吸収波数は、オキシゲン化リンを用いた製造方法により製造したトコフェロールリン酸エステル・ナトリウム塩と誤差範囲内で一致したことから、本発明の方法を用いた製造法でもトコフェロールリン酸エステルナトリウム塩が得られることが確認された。

【0017】実施例2

五酸化リン17.0g(0.12モル)をトルエン100mlをあらかじめ加えておいたフラスコに投入し、そこへ400mlのトルエンにα-トコトリエノール34g(0.079モル)を溶解させた溶液を加えた。加え終わった後に、加熱還流下5時間反応させた。反応後、400mlの水を加え4時間加熱還流し、加水分解を行なった。実施例1と同様に分離し、ナトリウム塩とし、乾燥してα-トコトリエノールリン酸エステル・ナトリウム塩を34g得た。

【0018】

【発明の効果】 本発明の製造法では、従来行なわれていたオキシハロゲン化リン法と異なり、ハロゲン化水素が発生しないために製造装置の腐食が抑えられる。また、ハロゲン化水素トラップ剤（三級アミン）を用いないため、未反応トラップ剤の除去工程やハロゲン化水素とトラップ剤との反応により生じる三級アミンのハロゲ

(5)

特開平10-45783

7

8

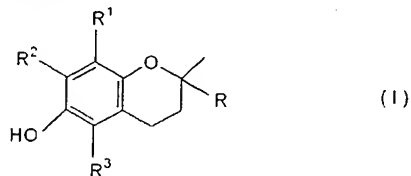
ン化水素塩の処理工程が不要である。さらに、製造工程も簡略で済み、低コストで高純度な目的物を効率的に得

ることができるという利点がある。

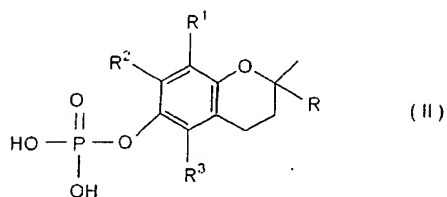
【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成16年7月22日(2004.7.22)

【公開番号】特開平10-45783
 【公開日】平成10年2月17日(1998.2.17)
 【出願番号】特願平8-198831
 【国際特許分類第7版】
 C 0 7 F 9/655
 // C 0 7 D 311/72
 [F I]
 C 0 7 F 9/655
 C 0 7 D 311/72 1 0 1

【手続補正書】
 【提出日】平成15年7月2日(2003.7.2)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】請求項1
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【請求項1】
 式(1)



(式中R¹、R²及びR³は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、RはC₁, H₃, またはC₁, H₂を表わす。)で示されるヒドロキシクロマン誘導体と五酸化リンとを非水溶媒中で反応させた後、加水分解することを特徴とする、次式(II)



(式中の記号は上記と同じ意味を表わす。)で示されるヒドロキシクロマン誘導体リン酸エステルの製造方法。

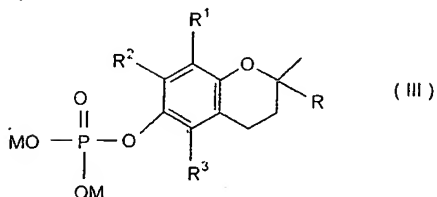
【手続補正2】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】請求項4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項4】

請求項1～3のいずれかに記載の方法によりヒドロキシクロマン誘導体をリン酸エステルに転化した後、さらに塩基と反応させて次式(III)



(式中、2個のMとともに1価の陽イオンを表わすか、Mの一方が1価の陽イオンを他方が水素原子を表わす。または、Mは(1/2) M'^{2+} (M'^{2+} は2価の陽イオン)を表わす。)で示される薬理的に許容されるリン酸塩を製造する方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

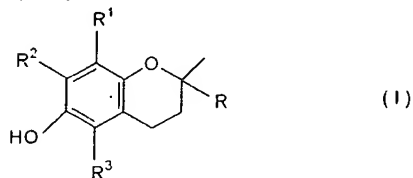
【補正の内容】

【0002】

【従来技術】

トコフェロールおよびトコトリエノール

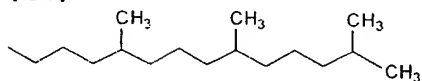
【化4】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、Rは、

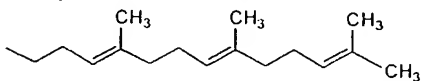
(i) トコフェロールでは

【化5】



(ii) トコトリエノールでは、

【化6】



を表わす。)は、ビタミンE活性を有する代表的な化合物である。

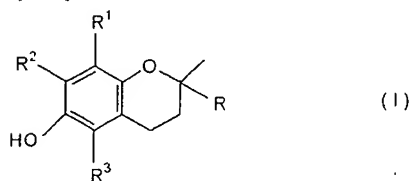
【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0008
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0008】

すなわち、本発明は以下のトコフェロール類化合物のリン酸エステルとその薬理的に許容できる塩の製造方法を提供するものである。

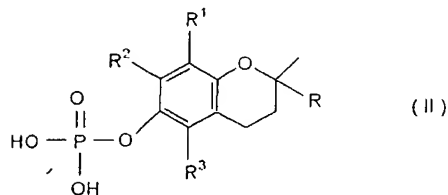
(1) 次式 (I)

【化7】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、各々独立してメチル基または水素原子を表わし、 R は $C_{10}H_{15}$ 、または $C_{10}H_{17}$ を表わす。) で示されるヒドロキシクロマン誘導体と五酸化リンとを非水溶媒中で反応させた後、加水分解することを特徴とする、次式 (II)

【化8】



(式中、符号は上記と同じ意味を表わす。) 示されるヒドロキシクロマン誘導体リン酸エステルの製造方法。

【手続補正5】

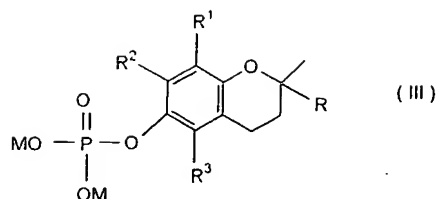
【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0009
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0009】

(2) ヒドロキシクロマン誘導体1モルに対して0.5～5モルの五酸化二リンを用いる前記1に記載のリン酸エステル製造方法。

(3) 五酸化リンとヒドロキシクロマン誘導体との反応を20～110℃で行なう前記1または2に記載のリン酸エステル製造方法。

(4) 前記1～3のいずれかに記載の方法によりヒドロキシクロマン誘導体をリン酸エステルに転化した後、さらに塩基と反応させて次式 (III) :

【化9】



(式中、2個のMはともに1価の陽イオンを表わすが、Mの一方が1価の陽イオンを他方が水素原子を表わす。または、Mは(1/2) M^{+2} (M^{+2} は2価の陽イオン)を表わす。)で示される薬理的に許容されるリン酸塩を製造する方法。

(5) 塩基がアルカリ金属水酸化物である前記4に記載のリン酸塩の製造方法。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

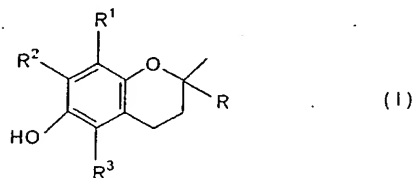
【補正の内容】

【0010】

以下、本発明についてさらに詳しく説明する。

本発明で原料に使用されるトコフェロール類化合物は次式 (I)

【化10】



(式中の記号は前述の通り。)で示される化合物であり、上述の通り、トコフェロールおよびトコトリエノールを含む。トコフェロールは、 α -トコフェロール ($R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$)、 β -トコフェロール ($R^1 = R^3 = CH_3$ 、かつ $R^2 = H$)、 γ -トコフェロール ($R^1 = R^2 = CH_3$ 、 $R^3 = H$) 等のいずれでもよい。トコトリエノールも α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール等のいずれでもよい。これらの中では、実用上 α -トコフェロールが好ましい。なお、トコフェロール類化合物は合成品のほか、天然品 (光学活性品) も知られているが、本発明においてはd体、l体、d,l体のいずれを用いてもよい。